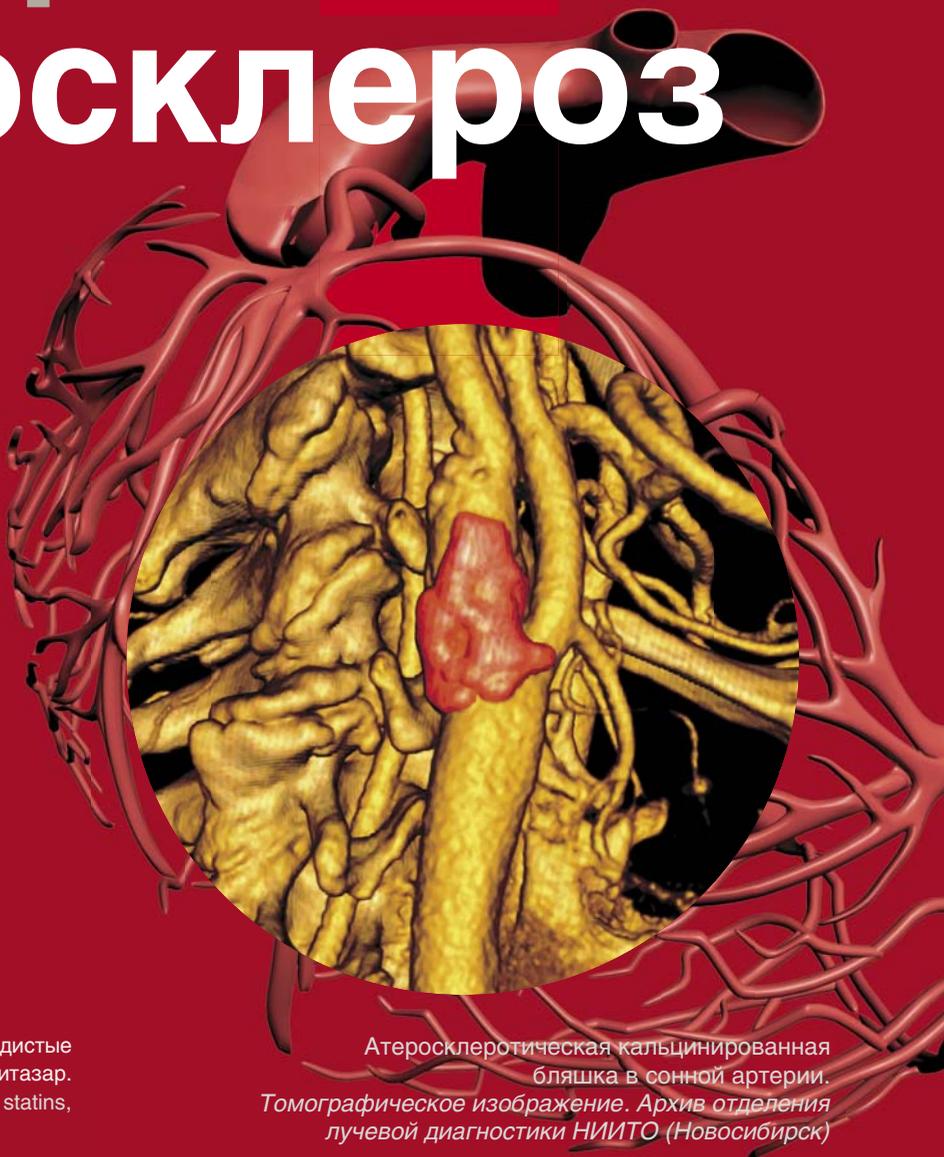


Как победить атеросклероз

В России, как и в большинстве экономически развитых стран мира, каждый второй человек умирает от сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического происхождения и их осложнений, таких как острый инфаркт миокарда. Особенно тревожит тот факт, что в нашей стране смертность от этих заболеваний продолжает расти, в то время как в странах Западной Европы, США, Канаде, Японии и Австралии такую ситуацию удалось переломить. Сегодня важнейшим фактором предупреждения развития атеросклероза является эффективная медикаментозная терапия, поэтому поиск новых лекарств для борьбы с этой смертельно опасной болезнью особенно актуален

Ключевые слова: холестерин, сердечно-сосудистые заболевания, статины, агонисты PPAR α/γ , глитазар.
Key words: cholesterol, cardiovascular disease, statins, PPAR α/γ agonists, glitazar



Атеросклеротическая кальцинированная бляшка в сонной артерии. Томографическое изображение. Архив отделения лучевой диагностики НИИТО (Новосибирск)

Атеросклероз – известное и широко распространенное хроническое заболевание кровеносной системы, которое характеризуется патологическими изменениями в стенках кровеносных сосудов. Как следствие, в ткани и органы поступает недостаточное количество кислорода, что порождает условия для развития стенокардии, инфаркта миокарда и инсульта.

Причины развития атеросклероза до сих пор являются предметом дискуссий и интенсивных исследований. Специалисты обычно оперируют термином «фактор риска». Удельный вес всех этих факторов, среди которых высокое содержание холестерина в крови, гипертония, курение, ожирение, гиподинамия, наследственность и т. д., разный. При этом важно понимать, что само понятие «фактор риска» является статистическим и обнаруженные связи не всегда имеют причинно-следственный характер.

Действительно, хотя значимым фактором риска является избыточный вес, далеко не каждый человек с таким весом может заболеть атеросклерозом, равно как и недостаточная масса тела не может служить гарантией хорошего здоровья.

В этой связи нельзя не упомянуть и так называемый «французский парадокс» – относительно низкий уровень сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний у жителей Франции по сравнению с населением соседних несредиземноморских стран, который наблюдается на фоне высококалорийного питания с обилием жиров,



ФОМЕНКО Владислав Викторович – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории лесохимии и природных биологически активных соединений Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Автор и соавтор более 35 научных публикаций и 5 патентов



ЛАЕВ Сергей Сергеевич – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории лесохимии и природных биологически активных соединений Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Автор и соавтор более 15 научных публикаций и 2 патентов

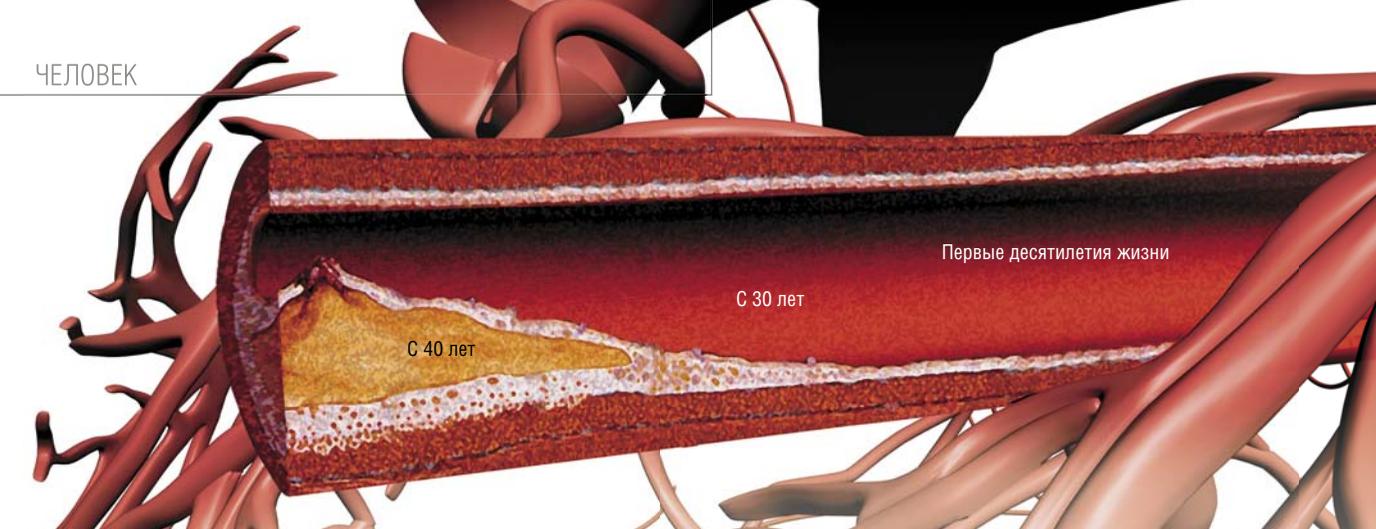
широкого распространения табакокурения и сравнительно малоподвижного образа жизни. На возможных причинах этого феномена остановимся ниже, сейчас же стоит отметить, что с точки зрения статистики методичное исключение факторов риска у больных атеросклерозом все же приводит к снижению смертности от этого заболевания. Этот вывод подтверждается и результатами кампаний за здоровый образ жизни, который подразумевает уменьшение табакокурения, борьбу с избыточным весом, здоровое питание и высокую физическую активность, которые успешно проводятся в экономически развитых странах.

На снижении относительного уровня смертности от атеросклероза и его осложнений в этих странах сказывается, безусловно, и множество других факторов, таких как своевременная медицинская помощь в экстренных ситуациях, а также предупреждение осложнений с помощью хирургических методов. Но все же наиболее важным фактором является, по-видимому, эффективное медикаментозное предупреждение развития атеросклероза. Поэтому исследования, направленные на поиск новых классов противоатеросклеротических препаратов, ведутся непрерывно во всем мире.

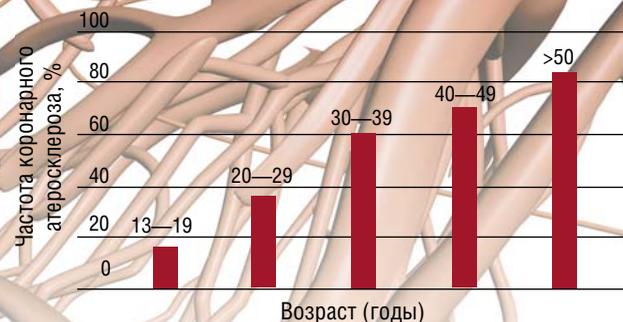
Его ахиллесова пята

Как в любой затяжной битве, разработчики новых лекарственных средств выбирают наиболее уязвимые места противника. Есть такие «мишени» и у атеросклероза.

Поскольку одной из важнейших причин появления атеросклероза считается нарушение обмена холестерина (в частности, его повышенный уровень в крови), прежде всего представляется логичным блокировать этапы холестеринного синтеза. Дело в том, что более 70 % холестерина,



Ученые считают, что число прожитых лет прямо отражается на частоте и тяжести заболевания атеросклерозом, однако в некоторых случаях он может начать развиваться уже в раннем подростковом возрасте. Это мнение подтверждается результатами исследования 262 донорских сердец (критерием диагностики атеросклероза считали утолщение стенки сосуда более чем на 0,5 мм).
По: (Лифшиц, 2007)



ХОЛЕСТЕРИН – СВОЙ И ЧУЖОЙ

Атеросклероз – хроническое заболевание, при котором в стенках кровеносных сосудов формируются так называемые атеросклеротические бляшки, сужающие их просвет. В результате к тканям и органам поступает недостаточно кислорода – возникает ишемия.

На ранних этапах заболевания бляшки содержат большое количество липидов. Стенка капсулы такой бляшки легко может быть повреждена, что весьма опасно, так как выход липидов в кровь провоцирует образование тромба. На более поздних стадиях заболевания бляшка содержит меньшее количество липидов и большее – соединительной ткани, а еще позднее происходит отложение солей кальция и обызвествление стенки сосуда. Поздние стадии атеросклероза характеризуются серьезным сужением просвета сосудов и обеспечивают условия для стабильной стенокардии напряжения.

Один из виновников образования атеросклеротических бляшек – холестерин, природный липофильный (жирорастворимый) спирт, который является важным компонентом клеточных мембран.

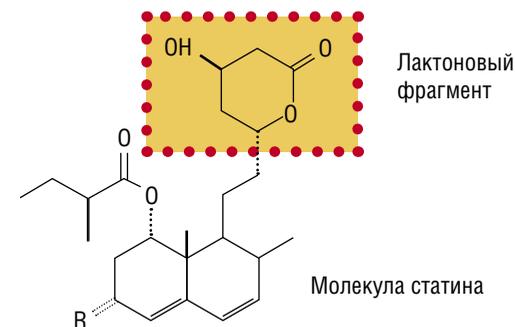
Вопреки широко распространенному мнению, более 70 % холестерина, содержащегося в нашем организме, поступает не из съеденной пищи, а имеет эндогенное происхождение, т.е. образуется непосредственно в самом организме. Холестерин является также предшественником желчных кислот, стероидных гормонов и липопротеидных комплексов, необходимых для нормального функционирования организма

содержащегося в человеческом организме, образуется непосредственно в нем самом, а не поступает из пищевых продуктов.

Имеется довольно большой класс подобных гиполлипидемических препаратов, в основном это *статины*, которые на сегодня являются лидерами противоатеросклеротического рынка. Статины ингибируют в организме одну из первых и, что важно, необратимую стадию синтеза холестерина, блокируя фермент *ГМГ-КоА-редуктазу*. Начало классу этих фармацевтических препаратов дали соединения *компактин* и *мевинолин*, обнаруженные около 40 лет назад в плесневых грибах рода *Penicillium*. Грибы используют эти вещества в борьбе с бактериями в качестве эффективных антибиотиков, что и неудивительно: фермент связывается со статинами в десять тысяч раз прочнее, чем с самой молекулой-субстратом!

В комплексе со статинами часто используют также препарат *эзетимиб*, который предотвращает всасывание холестерина в кишечнике.

Другим, более изощренным и тонким подходом к решению проблемы развития атеросклероза является регулирование обмена веществ в организме путем влияния на работу генов, контролирующих такие важнейшие физиологические показатели, как энергетический метаболизм, сосудистый гомеостаз, воспалительные процессы, метаболизм и транспортные системы липидов и липопротеидов. Если статиновый метод лечения атеросклероза можно образно сравнить со штурмом укрепленной крепости, то воздействие на генном уровне – это создание препятствий ее строителям.



Синтез холестерина – сложный и разветвленный процесс, насчитывающий более 27 стадий. Статины и подобные им препараты ингибируют синтез холестерина на ранних стадиях, «выключая» соответствующие ферменты. Лактоновое кольцо статинов, структурно схожее с активным центром фермента ГМГ-КоА-редуктазы, успешно конкурирует с ним за связывание с субстратом. Однако такое ингибирование приводит к снижению продукции не только самого холестерина, но и таких нужных веществ, как например, убихинон (витамин Q)

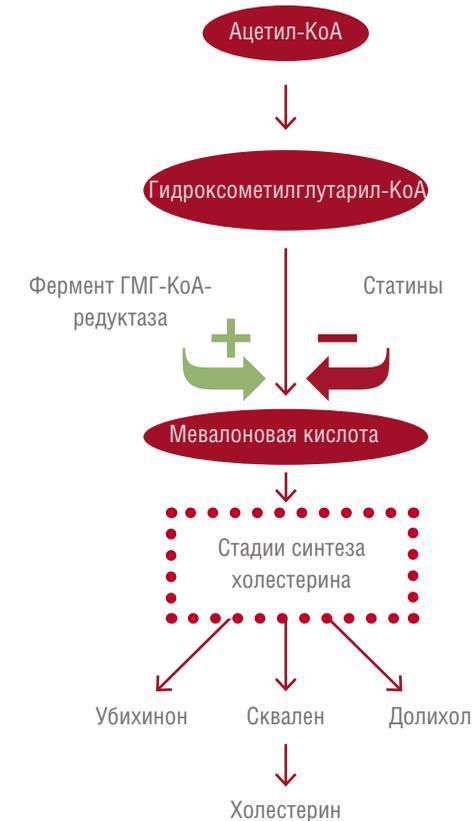
В стадии разработки находится еще одна группа препаратов, работающих как ингибиторы белка, который переносит эфиры холестерина и регулирует его баланс между разными классами липопротеинов. Эти вещества, особенно в комбинации с другими средствами, способны понижать уровень холестерина, препятствуя его возвращению в «круговорот» веществ в организме.

Назначить пожизненно

Точно установлено, что медикаментозное снижение в крови уровня жиров, особенно холестерина, приводит к снижению риска развития атеросклероза и его осложнений. Однако использование таких противолитических препаратов, как статины, – палка о двух концах. Благодаря системе обратных связей организм, реагируя на падение уровня холестерина, начинает усиленно нарабатывать «выключаемые» ферменты. В результате интенсивность синтеза холестерина может восстановиться.

Решение этой проблемы, казалось бы, очевидно – нужно увеличить терапевтическую дозу лекарства. Однако статины, как и многие другие препараты, обладают определенной токсичностью и могут оказывать нежелательные побочные эффекты. Например, некоторые из них в высоких дозах могут вызывать поражение мышечной ткани (*рабдомиолиз*).

Кроме того, существует такое понятие, как эффект отмены. При прекращении приема статинов усиленная выработка ферментов может привести к резкому скачку концентрации холестерина в крови, поэтому их принимают в прямом смысле пожизненно.



С другой стороны, статины обладают не только нежелательными побочными, но и одновременно дополнительными лечебными эффектами. Так, выраженное противовоспалительное действие статинов в свое время вызвало даже появление статей с броским заголовком: «Статины – новый аспирин?». Кроме того, были обнаружены также противоопухолевый и антиостеопорозный эффекты статинов.

Победа – за природой

Исследователи продолжают поиски более эффективных и безопасных природных веществ со статиноподобной структурой, а также пытаются синтезировать новые соединения с нужными свойствами.

Однако на этом пути они встречаются с немалыми трудностями. Во-первых, оказалось, что синтез лактонового фрагмента, который определяет терапевтическое действие соединения, – технически непростая задача. Во-вторых, хотя было получено довольно много чисто синтетических препаратов для лечения гиперлипидемии (*флувастатин*, *аторвастатин*, *церивастатин*), они не превосходят по терапевтическим свойствам широко известные *компактин* и *мевинолин*, которые сегодня получают биотехнологическим способом.

Поэтому до сих пор *мевинолин* под названием *лова-статин* продолжает применяться в медицинской

практике, а лидером фармакологического рынка является препарат *инеджи* – комбинация ближайшего аналога мевалолина *симвастатина* с эзетимибом. Рекорды же по эффективности побил природное соединение FR901512, недавно выделенное из тех же плесневых грибов (Inoue and Nakada, 2007).

Тем не менее процесс поиска и создания новых синтетических статиновых препаратов не останавливается. Сейчас разрабатываются препараты, принципиально отличающиеся от природных: в липофильной части молекул этих соединений содержатся полярные фрагменты, которые при взаимодействии с ферментом меняют его конформацию (форму). Этот новый тип взаимодействия в конечном итоге позволяет достигать большего эффекта ингибирования синтеза холестерина.

Повлиять на конформацию фермента и обеспечить лучшее закрепление статина в его активном центре можно с помощью и других методов. Подобный эффект достигается, например, при использовании комплекса симвастатина и аторвастатина с глицерризиновой кислотой, которую получают из корней солодки голой (Толстиков и др., 2006; 2008).

По двойной мишени

К вышеупомянутому новому классу антисклеротических препаратов, действующих на генном уровне, относятся вещества, активирующие так называемые PPAR – особые клеточные белки-рецепторы. PPAR относятся к *транскрипционным факторам*: они «включают» работу определенных генов, стимулируя наработку

соответствующих белков, участвующих в регуляции важнейших физиологических процессов, в том числе метаболизма липопротеинов.

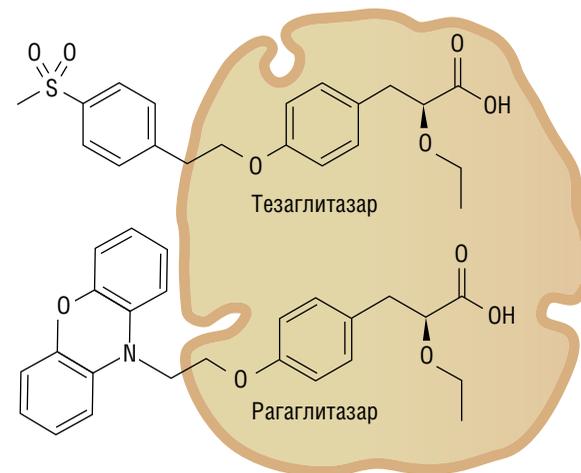
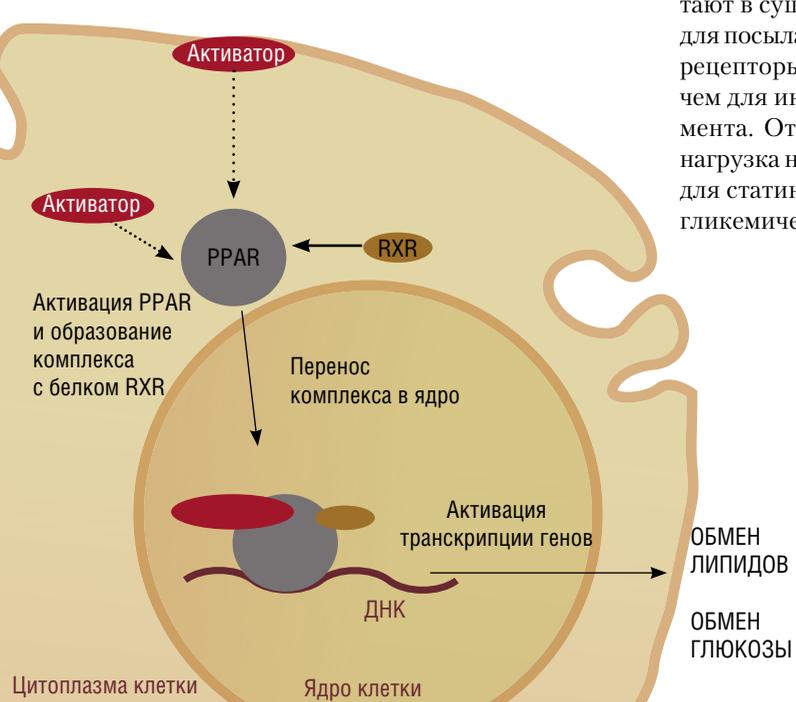
Существуют три формы этих белков-рецепторов – α , β и γ , причем каждая из них активируется своим специфическим соединением (*агонистом*) – например, жирными кислотами либо простагландинами, участвующими в противовоспалительном ответе. Каждая форма регулирует различные, хотя и частично пересекающиеся каскады биохимических процессов. Например, «активаторы» PPAR α влияют на обмен липопротеинов и применяются для лечения нарушения обмена липидов; активаторы PPAR γ , участвующие в обмене глюкозы, – для лечения диабета 2 типа.

Давно известно, что больные атеросклерозом часто болеют диабетом и имеют проблемы с обменом липидов и углеводов в целом. Поэтому в последнее время огромный интерес вызывает создание препаратов на основе двойных (α и γ)(*глитазаров – тезаглитазара, рагаглитазара*) и даже тройных агонистов этих рецепторов.

Исследования показали, что даже небольшие изменения в химической структуре соединений-агонистов PPAR драматически влияют на их способность селективно связываться с мишенью, а значит, и фармакологические свойства таких веществ могут сильнее всего различаться – ведь таким способом мы вмешиваемся в очень тонкие процессы регуляции метаболизма.

В целом этот класс антиатеросклеротических веществ выглядит очень перспективным, поскольку они работают в существенно меньших дозах, чем статины: ведь для посылки сигнала через относительно малочисленные рецепторы требуется существенно меньше молекул, чем для ингибирования большого числа молекул фермента. Отсюда и значительно меньшая токсическая нагрузка на организм: в десятки-сотни раз меньше, чем для статинов, и в тысячи раз – чем для обычных гипогликемических препаратов.

Новый класс антисклеротических препаратов позволяет регулировать метаболизм глюкозы и липидов, в том числе холестерина, воздействуя на генном уровне через активацию особых белков-рецепторов PPAR. В обычных условиях эти рецепторы активируются эндогенными веществами (например, жирными кислотами), при медикаментозной терапии – специальными синтетическими соединениями.
По: (Gregory et al., 2011)



Глитазары можно использовать для лечения нарушений обмена не только липидов, но и глюкозы. Правая часть этих соединений структурно близка, и сегодня исследователей интересует левая, вариативная часть молекулы. Даже небольшие изменения в ней значительно влияют на фармакологические свойства вещества

Древовидный синтез

Сегодня перед фармацевтической индустрией стоят задачи не только разработки новых лекарств, но и создания дешевых и эффективных технологий синтеза уже хорошо зарекомендовавших себя препаратов, таких как статины или глитазары.

Классической химической технологией является *последовательный* синтез соединения. Например, статины синтезируют, начиная с липофильной части, последовательно наращивая молекулы исходного субстрата. Затем на липофильном остове формируется лактоновый фрагмент и лишь на последних этапах синтеза – конечное соединение нужной пространственной конфигурации.

Такая длинная цепочка синтеза весьма затратна, к тому же на каждой стадии высока цена ошибки. Поэтому сегодня предпочтение следует отдать конвергентной (древовидной) схеме синтеза, когда конечную молекулу собирают из отдельно синтезированных фрагментов. Это позволяет существенно уменьшить число стадий синтеза и, соответственно, увеличить выход конечной продукции, учитывая, что на каждой стадии синтеза выход промежуточного продукта всегда меньше 100 %, а зависимость выхода конечного продукта от числа стадий носит степенной характер.

Очевидно, в случае статинов, синтез которых зачастую насчитывает более двадцати стадий, даже частичное введение конвергентного подхода можеткратно увеличить выход. Наступление на эту проблему идет широким фронтом, при этом используются как чисто химические подходы, так и биотехнологические, а также всевозможные их комбинации.

В рамках такого подхода в Институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН уже разработан способ синтеза ключевого лактонового фрагмента статинов из доступной яблочной кислоты (Трошков, Фоменко, Салахутдинов, 2008). Особо отметим, что при этом удалось полностью решить задачу получения вещества определенной пространственной структуры – это необходимо, чтобы конечный продукт имел необходимую терапевтическую активность.

Сегодня все новые и новые соединения проверяются на способность к снижению уровня холестерина, причем не только синтетические, но и всевозможные природные.

В результате были открыты гиполипидемические свойства *берберина* (алкалоида, добываемого преимущественно из корней барбариса), а также многочисленных природных фенольных соединений, включая *флавоноиды*, которые являются незаменимыми компонентами пищи человека и других млекопитающих.

Многие источники этих биологически активных соединений входят в наш обычный пищевой рацион, например, зеленый чай, многие ягоды и грибы, вино и т.д. Именно потреблению красного вина, в котором содержится фенольное стильбеновое соединение ресвератрол, приписывался вышеупомянутый «французский парадокс». Однако детальные исследования на лабораторных животных показали, что терапевтически значимая ежедневная доза ресвератрола содержится не в стакане или даже литре, а в десятках литров вина (Baur and Sinclair, 2006)!

Поэтому поиски причин такого многообещающего феномена продолжаются, равно как и поиски новых гиполипидемических препаратов, без которых трудно представить себе жизнь современного человечества.

Литература

Лифшиц Г.И. Тихий убийца атеросклероз. От теории – к практике // НАУКА из первых рук, 2007. № 3 (15). С. 52–61.
Толстиков Г.А. и др. Патенты РФ № 2308947 от 26.02.2006 «Лекарственное средство с гиполипидемическим эффектом „Симваглизин“» и № 2396079 от 03.12.2008 «Лекарственное средство с гиполипидемическим эффектом „Аторваглизин“».
Трошков В.В., Фоменко В.В., Салахутдинов Н.Ф. Патент РФ № 2384577 от 12.05.2008 «Способ получения 2-(оксиран-2-ил)-этанола».
Gregory S. et al. PPARs and Lipid Ligands in Inflammation and Metabolism // Chem. Rev. 2011. 111. P. 6321–6340.